

08.10.2004

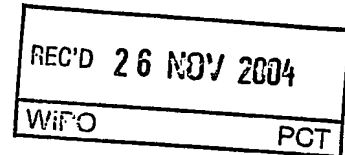
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 0 月 1 0 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 5 2 7 2 3
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 3 5 2 7 2 3]



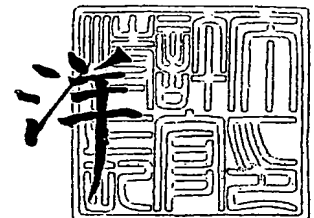
出 願 人
Applicant(s): 大塚化学株式会社
大鵬薬品工業株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 1 2 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願
【整理番号】 4852003JP
【提出日】 平成15年10月10日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07D499/00
【発明者】
 【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株式会社研究技術
 センター内
 【氏名】 徳丸 祥久
【発明者】
 【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 大塚化学株式会社研究技術
 センター内
 【氏名】 島林 昭裕
【特許出願人】
 【識別番号】 302060306
 【氏名又は名称】 大塚化学株式会社
【特許出願人】
 【識別番号】 000207827
 【氏名又は名称】 大鵬薬品工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100065215
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三枝 英二
 【電話番号】 06-6203-0941
【選任した代理人】
 【識別番号】 100076510
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 掛樋 悠路
【選任した代理人】
 【識別番号】 100086427
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 小原 健志
【選任した代理人】
 【識別番号】 100099988
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 斎藤 健治
【選任した代理人】
 【識別番号】 100105821
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 藤井 淳
【選任した代理人】
 【識別番号】 100099911
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 関 仁士
【選任した代理人】
 【識別番号】 100108084
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0215192

【包括委任状番号】 9718279

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶。

【請求項 2】

モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られる X 線粉末回折パターンにおいて、 d (格子面間隔) $11.24 \sim 12.44$ にピークを有する請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 3】

(A) 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステルを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、及び

(C) 得られるアセトン溶液から 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を晶析させる工程

を備える 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶の製造方法。

【請求項 4】

2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を、溶媒中、酸化剤を作用させる工程

を備える 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸 1, 1-ジオキシドベンズヒドリルエステルの製造方法。

【請求項 5】

2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を脱アセトン化处理する工程

を備える 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。

【請求項 6】

(A) 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステルを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、

(C) 得られるアセトン溶液から 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を晶析させる工程、及び

(D) 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル-アセトン結晶を脱アセトン化处理する工程を備える 2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル結晶の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ペナム結晶の製造法

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、ペナム結晶の製造法に関する。

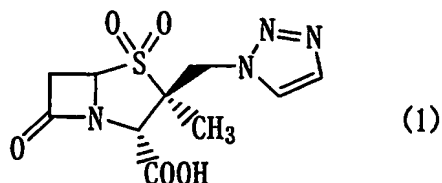
【背景技術】

【0002】

式 (1)

【 0 0 0 3 】

【化1】



【 0 0 0 4 】

で表されるタゾバクタムは、抗菌活性が極めて弱いために、タゾバクタム単独では抗菌剤として使用されることはないが、細菌が産出する β -ラクタマーゼと不可逆的に結合し、 β -ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、タゾバクタムは、 β -ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用され、 β -ラクタマーゼ産生菌に対して該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させることができる（非特許文献1参照）。

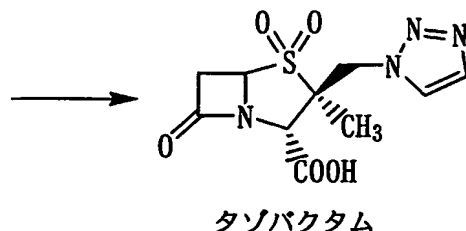
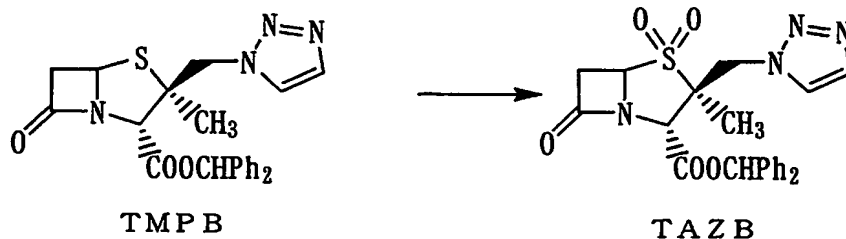
【 0 0 0 5 】

下記反応式に示すように、タゾバクタムは、2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸ベンズヒドリルエステル（以下「TMPB」という場合がある）を酸化し、次いで得られる2 α -メチル-2 β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸1, 1-ジオキシドベンズヒドリルエステル（以下「TAZB」という場合がある）を脱エステル化反応することにより、製造される。それ故、TMPBはタゾバクタムの合成中間体及びTAZBの前駆体として有用である。

反応式

【0006】

【化2】



【 0 0 0 7 】

[式中、Phはフェニル基を示す。]

TMPBは、その分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール基を有することから、油状物又はアモルファスの形状では、TMPBの分解、変質等が生じ易く、不安定な性質を有している。そのために、TMPBを安定な結晶として取り出す試みがなされている(特許文献1参照)。

【0008】

特許文献1に記載の方法は、TMPBを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステル類で希釈し、次に希釈液をヘキサン類等の溶媒と混合することにより結晶を製造する方法である。

【0009】

しかしながら、特許文献1に記載されている方法では、反応によりTMPBと同時に生成してくる副生成物との分離効率が低いため、高純度のTMPB結晶を得るには、多量のTMPBが晶析母液中に残存するのが避けられず、その結果、TMPB結晶の収率は必然的に低下せざるを得ない。

【特許文献1】WO第02/14325号公報

【非特許文献1】最新抗生物質要覧、第10版、酒井克治著、第113頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、TAZBの前駆体となり得る新規なTMPB-アセトン結晶を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねてきた結果、TAZBの前駆体となり得る新規なTMPB-アセトン結晶の開発に成功した。また、本発明者らは、該TMPB-アセトン結晶は、TMPBを含む溶液を濃縮し、これをアセトンに溶解して得られる溶液からTMPB-アセトン結晶を容易に製造でき、効率よく単離できること、及び該TMPB-アセトン結晶を脱アセトン処理することによりTMPB結晶を高純度且つ高収率で製造できるという知見を得た。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

1. 本発明は、TMPB-アセトン結晶を提供する。
2. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、 d (格子面間隔) $11.24 \sim 12.44$ にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。
3. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。

【0012】

d (格子面間隔)

$11.24 \sim 12.44$

$8.41 \sim 9.30$

4. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。

【0013】

d (格子面間隔)

$11.24 \sim 12.44$

$8.41 \sim 9.30$

$7.11 \sim 7.87$

$5.62 \sim 6.22$

3. 78~5. 12

5. 本発明は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有する上記1に記載の結晶を提供する。

【0014】

d (格子面間隔)

11. 248~12. 433

8. 413~9. 298

7. 119~7. 868

5. 621~6. 213

4. 632~5. 119

4. 548~5. 026

4. 457~4. 926

4. 206~4. 648

4. 132~4. 567

3. 738~4. 131

3. 785~4. 183

6. 本発明は、TMPBとアセトンとの化学量論比が1:1である上記1~5のいずれかに記載の結晶を提供する。

7. 本発明は、

(A) TMPBを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、及び

(C) 得られるアセトン溶液からTMPB-アセトン結晶を晶析させる工程

を備えるTMPB-アセトン結晶の製造方法を提供する。

8. 本発明は、(A)工程の有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素系溶媒である上記7に記載の製造方法を提供する。

9. 本発明は、前記ハロゲン化炭化水素系溶媒がジクロロメタンである上記8に記載の製造方法を提供する。

10. 本発明は、(A)工程において、TMPB 1kgを基準にして、有機溶媒量を1.5リットル程度以下に減少させる上記7~9のいずれかに記載の製造方法を提供する。

11. 本発明は、(B)工程において、濃縮物中のTMPB 1kgを基準にして、アセトンを1.5~5リットル程度使用する上記7~10のいずれかに記載の製造方法を提供する。

12. 本発明は、アセトン溶液を冷却することによりTMPB-アセトン結晶を晶析させる上記7~11のいずれかに記載の製造方法を提供する。

13. 本発明は、アセトン溶液にTMPB-アセトン結晶の貧溶媒を加えることにより該結晶を晶析させる上記7~11のいずれかに記載の製造方法を提供する。

14. 本発明は、前記貧溶媒が、炭素数4~8の脂肪族乃至脂環式炭化水素及び炭素数2~10のアルキルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種である上記13に記載の製造方法を提供する。

15. 本発明は、前記貧溶媒が、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル及びジイソブチルエーテルからなる群より選ばれる少なくとも1種である上記14に記載の製造方法を提供する。

16. 本発明は、前記貧溶媒がn-ヘキサンである上記15に記載の製造方法を提供する。

17. 本発明は、TMPB-アセトン結晶を、溶媒中、酸化剤を作用させる工程を備えるTAZBの製造方法を提供する。

18. 本発明は、前記酸化剤が、過マンガン酸、過ヨウ素酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、m-クロル過安息香酸及びこれらのアルカリ金属塩並びに過酸化水素か

らなる群より選ばれた少なくとも1種である上記17に記載の製造方法を提供する。

19. 本発明は、TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理する工程を備えるTMPB結晶の製造方法を提供する。

20. 本発明は、TMPB-アセトン結晶の脱アセトン化処理を減圧下で行う上記19に記載の製造方法を提供する。

21. 本発明は、脱アセトン化処理を1~10kPa程度の減圧下、20℃程度以上で行う上記20に記載の製造方法を提供する。

22. 本発明は、

(A) TMPBを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、

(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程、

(C) 得られるアセトン溶液からTMPB-アセトン結晶を晶析させる工程、及び

(D) TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理する工程

を備えるTMPB結晶の製造方法を提供する。

【0015】

TMPB-アセトン結晶

本発明のTMPB-アセトン結晶は、例えば、上記(A)~(C)工程を経ることにより製造される。

【0016】

A工程

本工程は、TMPBを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程である。

【0017】

本工程で使用されるTMPBを含む有機溶媒溶液は、例えば、特許文献1、特許文献2等に記載されている方法に従って得られるTMPBを含む反応溶液を包含する。

【0018】

有機溶媒としては、TMPBの製造反応に使用される溶媒又は抽出操作で用いられる有機溶媒であってもよいが、疎水性有機溶媒が好ましい。このような疎水性有機溶媒としては、例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジクロロプロパン、1,1,2-トリクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等が挙げられる。これらの中でもジクロロメタンがより好ましい。

【0019】

TMPBを含む有機溶媒溶液の濃縮には、公知の方法を広く採用できる。濃縮は、減圧下で行うのが好ましく、例えば、25~80kPa程度の減圧下で行うのがよい。

【0020】

本発明では、有機溶媒溶液の濃縮を、有機溶媒が完全に除去されるまで濃縮してもよいし、有機溶媒が濃縮物中に残存している程度に濃縮してもよい。具体的には、TMPB 1kgを基準にして、有機溶媒量が1.5リットル程度以下とすればよく、晶析効率の観点から、好ましくは0.15~0.7リットル程度、より好ましくは0.2~0.5リットル程度に濃縮すればよい。

【0021】

B工程

本工程は、上記A工程で得られる濃縮物をアセトンに溶解させる工程である。

【0022】

本工程においては、アセトンの使用量を濃縮物中のTMPB 1kgを基準として、1.5~5リットル、好ましくは2~4リットル、更に好ましくは2.2~3リットルとすればよいが、濃縮物中に有機溶媒が残存する場合、有機溶媒量が使用するアセトン量に対し容積比で1/3以下、好ましくは1/4以下となるようにアセトンを使用するのが好ましい。

【0023】

本工程において上記濃縮物をアセトンに溶解するに当たっては、特に制限されないが、加温して溶解させる場合には、TMPBの安定性を考慮して40℃程度までとし、長時間

の加温を避けるのが好ましい。

【0024】

C工程

本工程は、上記B工程で得られるアセトン溶液からTMPB-アセトン結晶を晶析させる工程である。

【0025】

晶析には、通常行われている一般的な晶析方法を広く適用できる。晶析は、例えば、アセトン溶液を冷却するか、アセトン溶液にTMPB-アセトン結晶の貧溶媒を添加することにより行われる。また、結晶が析出し始めるまでアセトン溶液を濃縮して静置しておいてもよい。

【0026】

TMPB-アセトン結晶の貧溶媒としては、TMPBに対する溶解能が弱く、アセトンと相溶性を有する溶媒を広く使用することができる。

【0027】

このような貧溶媒としては、例えば、炭素数4～8の脂肪族乃至脂環式炭化水素、炭素数2～10のアルキルエーテル等を挙げることができる。これらの貧溶媒は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0028】

炭素数4～8の脂肪族乃至脂環式炭化水素の具体例としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

【0029】

炭素数2～10のアルキルエーテルの具体例としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジイソブチルエーテル等が挙げられる。

【0030】

上記貧溶媒の中でも、炭素数4～8の脂肪族炭化水素が好ましく、n-ヘキサンがより好ましい。

【0031】

貧溶媒の使用量は、特に限定されるものではないが、晶析効率及び作業性を考慮すると、アセトン溶液中のアセトン1リットル当たり、通常0.1～20リットル程度、好ましくは0.5～5リットル程度とすればよい。

【0032】

晶析温度は、通常56℃程度以下、好ましくは-78～30℃程度、更に好ましくは-30～10℃程度とすればよい。

【0033】

アセトン溶液を冷却して結晶を晶析させる場合には、アセトン溶液を通常10℃程度以下、好ましくは0℃程度以下に冷却するのがよい。

【0034】

上記で晶析したTMPB-アセトン結晶を、通常知られている濾過処理することにより、アセトン溶液から単離することができる。

【0035】

このようにして得られたTMPB-アセトン結晶は、TMPBとアセトンとが1:1の組成割合を有する化合物であり、特有のX線粉末回折パターンを有している。

【0036】

本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、d(格子面間隔)11.24～12.44にピークを有している。

【0037】

好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有している。

【0038】

d (格子面間隔)

11.24 ~ 12.44

8.41 ~ 9.30

より好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有している。

【0039】

d (格子面間隔)

11.24 ~ 12.44

8.41 ~ 9.30

7.11 ~ 7.87

5.62 ~ 6.22

3.78 ~ 5.12

更に好ましい本発明TMPB-アセトン結晶は、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンにおいて、下記の各格子面間隔にピークを有している。

【0040】

d (格子面間隔)

11.248 ~ 12.433

8.413 ~ 9.298

7.119 ~ 7.868

5.621 ~ 6.213

4.632 ~ 5.119

4.548 ~ 5.026

4.457 ~ 4.926

4.206 ~ 4.648

4.132 ~ 4.567

3.738 ~ 4.131

3.785 ~ 4.183

本発明TMPB-アセトン結晶は、X線粉末回折データが、従来より知られているTMPB結晶とは全く異なった結晶構造であることを示していながら、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータはTMPBの存在を示し、アセトンとモル比で1:1の組成で存在していることを示していること、熱重量分析データにおいてもアセトンとTMPBとがモル比で1:1の組成を有していることを支持し、アセトンの脱離がアセトンの沸点よりも高い温度(83.2℃)で生じたことから、乾燥が不十分でTMPBにアセトンが単純に付着したものではなく、TMPB結晶格子中にアセトンが入り込んだ包接体を形成していると推察される。

【0041】

TABの製造

本発明のTMPB-アセトン結晶に、溶媒中で酸化剤を作用させることにより、TABを製造できる。

【0042】

酸化剤としては、公知の酸化剤を広く使用でき、例えば、過マンガン酸、過ヨウ素酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過安息香酸、m-クロル過安息香酸及びこれらのアルカリ金属塩、過酸化水素等を挙げることができる。ここでアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム等を挙げることができる。これらの酸化剤は、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0043】

上記酸化剤は、TMPB-アセトン結晶に対して大過剰量使用してもよいが、通常は該

結晶に対して等モル量～5倍モル量程度とすればよい。

【0044】

使用する溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、酢酸、蟻酸等の有機酸、ピリジン、水等が挙げられる。これらは、1種単独で又は2種以上混合して使用される。

【0045】

斯かる溶媒は、TMPB-アセトン結晶1kgに対して、通常0.001～100リットル程度、好ましくは0.01～10リットル程度使用されるが、これらに限定されるものではない。

【0046】

酸化剤による処理温度は、特に限定されないが、通常0～60℃程度とすればよい。処理時間は、一般に0.5～12時間程度である。

【0047】

新しくして生成するTAZBは、抽出法、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常行なわれる精製方法によって精製することができる。

【0048】

TMPB結晶の製造

本発明TMPB-アセトン結晶は、大気圧下、20℃程度の室温において、徐々にTMPB結晶に変化するが、TMPB-アセトン結晶が検出されない程度の高純度TMPB結晶を製造するには、脱アセトン化処理を行うのが好ましい。

【0049】

脱アセトン化処理に当たっては、例えば、TMPB-アセトン結晶を減圧下に保持することが挙げられる。減圧の程度は特に制限されないが、例えば、1.0～10kPa程度、好ましくは1.3～5kPa程度とすればよい。更に、TMPB-アセトン結晶の環境温度を通常20℃程度以上、好ましくは30℃程度以上、より好ましくは30～40℃程度に維持するのが好ましい。TMPB-アセトン結晶の環境温度が極端に高くなると、生成するTMPB結晶の劣化が生じる虞があるため、好ましくない。

【0050】

処理時間としては、減圧の程度、温度等によって変化するため一概に決められないが、例えば、約4kPa、40℃で6時間以上を要する。

【発明の効果】

【0051】

本発明TMPB-アセトン結晶の製造方法の最大の特徴は、晶析効率が非常に優れていることである。TMPBがアセトン中でTMPBと異なるTMPBとアセトンとからなる包接体を形成することにより、アセトンに対する溶解度が低下し、結晶として析出しやすい物性を有したためと考えられる。

【0052】

従って、本発明TMPB-アセトン結晶を製造するに当たり、晶析温度は特に制限されず、室温程度で十分晶析が行われ、また、冷却しても他成分の混入、オイルアウトも生じない。

【0053】

本発明TMPB-アセトン結晶は、そのままTAZBの製造に供することができる。

【0054】

また、本発明TMPB-アセトン結晶を脱アセトン化処理することにより、TMPB結晶を容易に製造することができる。

【0055】

即ち、TMPBの製造反応において、一旦TMPBとアセトンとからなる結晶物を形成させることで、非常に効率よく取り出すことができ、それを処理することでTMPBの結晶を結果的に高収率、高純度で得ることができる。

【0056】

本発明の方法によれば、晶析効率の優れたTMPB-アセトン結晶を経由することで、副生成物であるセファム体が存在してもそれが混入することなく、TMPBとアセトンとの結晶物を効率よく単離することができ、容易にTMPB結晶に導くことができる。

【0057】

従って、本発明の方法は、工業的に極めて有利である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0058】

以下に実施例、参考例及び試験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0059】

実施例1

2β-クロロメチルー2α-メチルペナム-3-カルボン酸ベンズヒドリルエステル43.5gを含むジクロロメタンの溶液に1, 2, 3-トリアゾール200ml及び陰イオン交換樹脂(三菱化成社製、「ダイヤイオンWA30」)約130mlを加え、40℃で3時間攪拌した。反応終了後、陰イオン交換樹脂を濾取し、濾液に水200mlを加えてジクロロメタン層を分液した。得られた有機層を水で2回洗浄して、ジクロロメタン溶液600mlを得た。このジクロロメタン溶液を以下「ジクロロメタン溶液(1)」という。なお、この溶液中には30gのTMPBが含まれていた。

【0060】

ジクロロメタン溶液(1)を減圧下(60~40kPa)、40℃以下で濃縮し、除去されたジクロロメタン量が約450mlになった時点で、ジクロロメタン溶液(1)の濃縮液にアセトン250mlを加え、溶液量が約100mlとなるまで濃縮を継続した。ガスクロマトグラフィーで分析したところ、アセトンは約30ml、ジクロロメタンは約15mlであった。この溶液にアセトンが合計80mlとなるように追加した。このアセトン溶液を以下「アセトン溶液(1)」という。

【0061】

アセトン溶液(1)を-20℃に冷却し、攪拌して十分に晶析が行われた後、濾過して結晶を取り出し、これをアセトンとn-ヘキサンとの混合液(体積比1:1)80mlで洗浄した。

【0062】

この結晶は、¹H-NMRスペクトルより、TMPBとアセトンとからなる化合物であり、TMPBとアセトンとのモル比が1:1であった。

性状: 白色結晶

収量: 30g

収率: 90% (ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃, δppm):

1. 20 (3H, s), 2. 16 (6H, s), 3. 17 (1H, ABq, J=16.2 Hz), 3. 66 (1H, ABq, J=16.2 Hz), 4. 58 (1H, ABq, J=14.7 Hz), 4. 59 (1H, ABq, J=14.7 Hz), 4. 87 (1H, s), 5. 41 (1H, dd, J=4.2 Hz, 1.5 Hz), 6. 90 (1H, s), 7. 2-7. 4 (10H, m), 7. 73 (2H, d, J=3.9 Hz)

X線回折スペクトル(モノクロメーターを通したλ=1.5418Åの銅放射線で得られるX線粉末スペクトル。以下同様である。)

d (格子面間隔)	相対強度 (I/I ₀)
11. 8405	96
8. 8556	84
7. 4935	55
7. 2487	18
6. 5438	10

5. 9 1 7 0	3 8
5. 5 0 0 5	1 0
4. 8 7 5 6	4 9
4. 7 8 6 9	7 6
4. 6 9 1 5	3 3
4. 4 2 7 1	1 0 0
4. 3 4 9 8	7 5
4. 2 6 3 0	2 6
4. 2 1 4 9	2 7
3. 9 3 4 5	4 2
3. 6 8 3 7	3 6
3. 6 0 1 4	1 3
3. 5 2 8 3	1 8
3. 4 3 4 6	2 1
3. 2 9 9 6	2 8
3. 2 7 3 4	2 1
3. 2 0 6 5	1 7
3. 0 6 4 0	1 3
2. 9 8 7 8	1 4
2. 8 9 5 1	2 9
2. 8 5 5 4	1 9
2. 8 4 4 8	2 4

純度: 100%

図1に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

【0063】

実施例2

実施例1と全く同様にしてアセトン溶液(1)を作製した。

【0064】

このアセトン溶液(1)を38℃に加熱し、n-ヘキサン80mlを滴下して加えると、結晶が析出した。更にこの溶液を-20℃に冷却し、攪拌して十分に晶析を行った後、濾過して結晶を取り出し、アセトンとn-ヘキサンの混合液(体積比1:1)80mlで洗浄した。

【0065】

得られた結晶の¹H-NMRスペクトルは実施例1と一致し、TMPB-アセトン結晶であることを確認した。

性状: 白色結晶

純度: 100%

収量: 32g

収率: 97% (ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)。

【0066】

実施例3~7

n-ヘキサンの代わりに下記表1に示す各種貧溶媒を用いる以外は、実施例2と同様にして、TMPB-アセトン結晶を得た。

【0067】

得られたTMPB-アセトン結晶の¹H-NMRスペクトルは実施例1のそれと一致し、TMPB-アセトン結晶であることを確認した。

【0068】

【表1】

	貧 溶 媒	収率(ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)
実施例3	シクロヘキサン	80.5%
実施例4	n-ペンタン	81.8%
実施例5	n-オクタン	82.9%
実施例6	ジ-イソプロピルエーテル	75.1%
実施例7	ジ-n-ブチルエーテル	83.8%

【0069】

実施例8

実施例1で得られたTMPB-アセトン結晶(30g全量)を40℃、減圧下(4kPa)で8時間静置した。得られた結晶は、 ^1H -NMRスペクトルよりTMPBであり、該結晶にはTMPB-アセトン結晶は含まれていなかった。

性状: 白色結晶

収量: 27g

収率: 90% (ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)

X線回折スペクトル:

d (格子面間隔)	相対強度 (I / I ₀)
9.5016	81
7.5574	73
6.3658	20
5.5623	11
5.0578	100
4.8545	54
4.7412	56
4.6866	43
4.5577	19
4.4140	34
4.3330	44
4.2308	47
3.9974	25
3.7857	10
3.6777	20
3.6014	29
3.1907	11
3.0995	11
2.8483	11

純度: 100%

図2に、該結晶のX線粉末回折パターンを示す。

【0070】

実施例9

実施例2で得られたTMPB-アセトン結晶(32g全量)を用い、実施例8と同様に処理した。得られた結晶は ^1H -NMRスペクトルよりTMPBであり、 ^1H -NMRスペクトル及びX線回折スペクトルは実施例8のそれらと一致した。

性状: 白色結晶

収量: 29g

収率: 97% (ジクロロメタン溶液(1)中のTMPB基準)

純度: 100%。

【0071】

実施例 10

実施例 1 と同様にして得られた TMP B-アセトン結晶 32 g をジクロロメタン 240 ml に溶解後、酢酸 68 ml を加えた。次に、この混合物に、混合物の温度が 20℃ を越えないように過マンガン酸カリウム 20.4 g を少量ずつ加えた。過マンガン酸カリウムの添加後、混合物の温度が 40℃ を越えないように注意しながら 3 時間攪拌した。反応の終点を確認した後、ジクロロメタン 300 ml を加え、得られる混合物を 5℃ に冷却し、35% 過酸化水素水を混合物の色が消失するまで加えた。ジクロロメタン層を分液し、2% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタン層を濃縮し、得られた残渣にメタノールを加えることにより結晶化して、目的の T A Z B を得た。

収量: 29.7 g

収率: 96%

純度: 100%。

【0072】

比較例 1

実施例 1 と全く同様に行いジクロロメタン溶液 (1) を作製した。

【0073】

ジクロロメタン溶液 (1) を減圧下 (60~40 kPa) 40℃ で濃縮し、除去されたジクロロメタン量が約 420 ml になった時点で酢酸エチル 86 ml を加え、更に除去された有機溶媒量が 120 ml になるまで濃縮した。この濃縮液をガスクロマトグラフィーで分析し、ジクロロメタン量が 20 ml、酢酸エチル量が 80 ml となるようにジクロロメタンと酢酸エチルとを加えて希釈した。この希釈液に、その液温を 22℃ 以上に保ちながら n-ヘキサン 48 ml を加えて、TMP B の結晶を析出させた。

【0074】

この結晶を濾取し、酢酸エチルと n-ヘキサンの混合液 (体積比 1:1) 80 ml で洗浄し、約 40℃ で減圧乾燥した。

性状: 淡黄白色結晶

収量: 19 g

収率: 63.3%

【図面の簡単な説明】

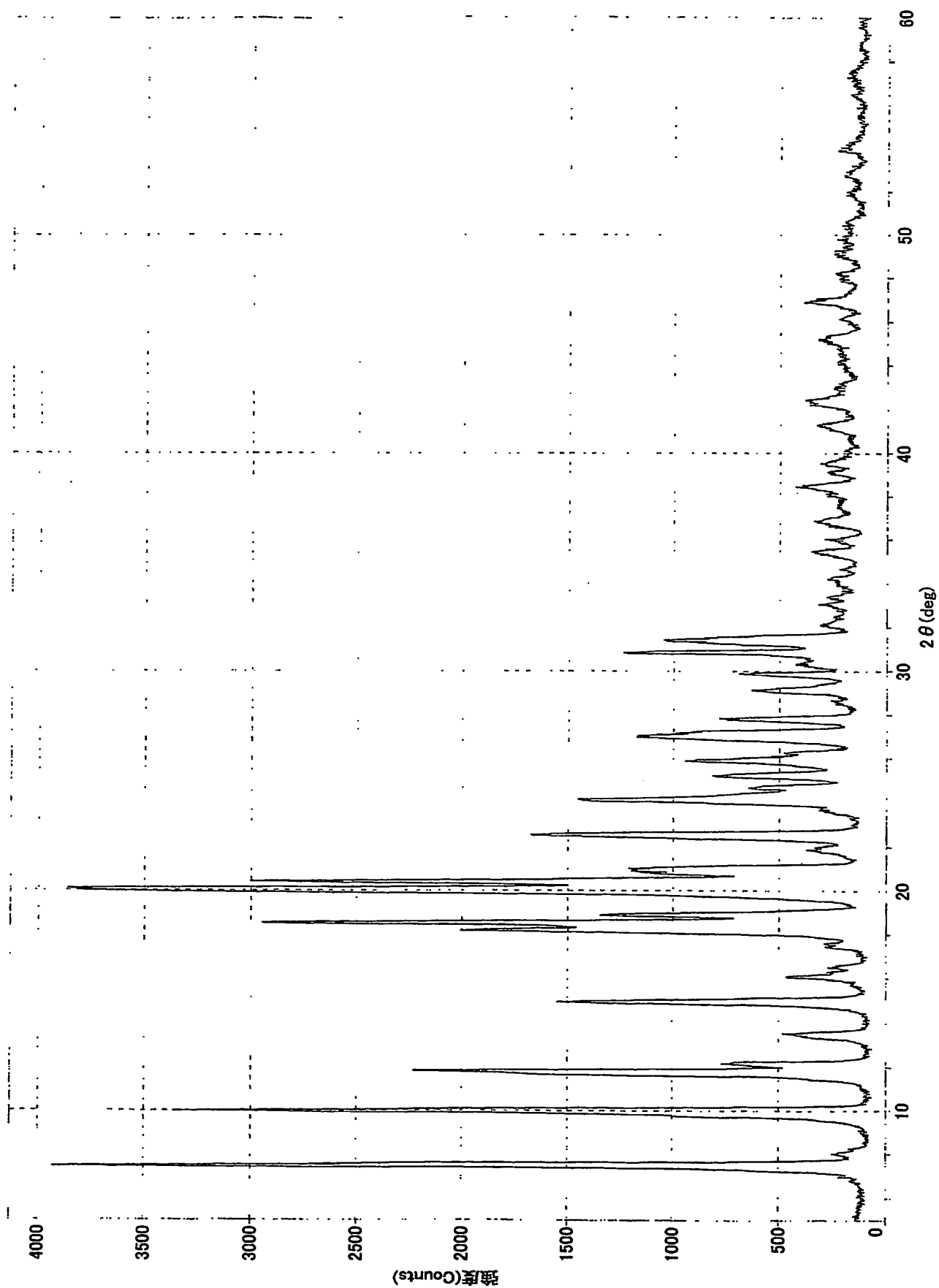
【0075】

【図 1】 図 1 は、実施例 1 で得られる結晶の X 線粉末回折パターンである。

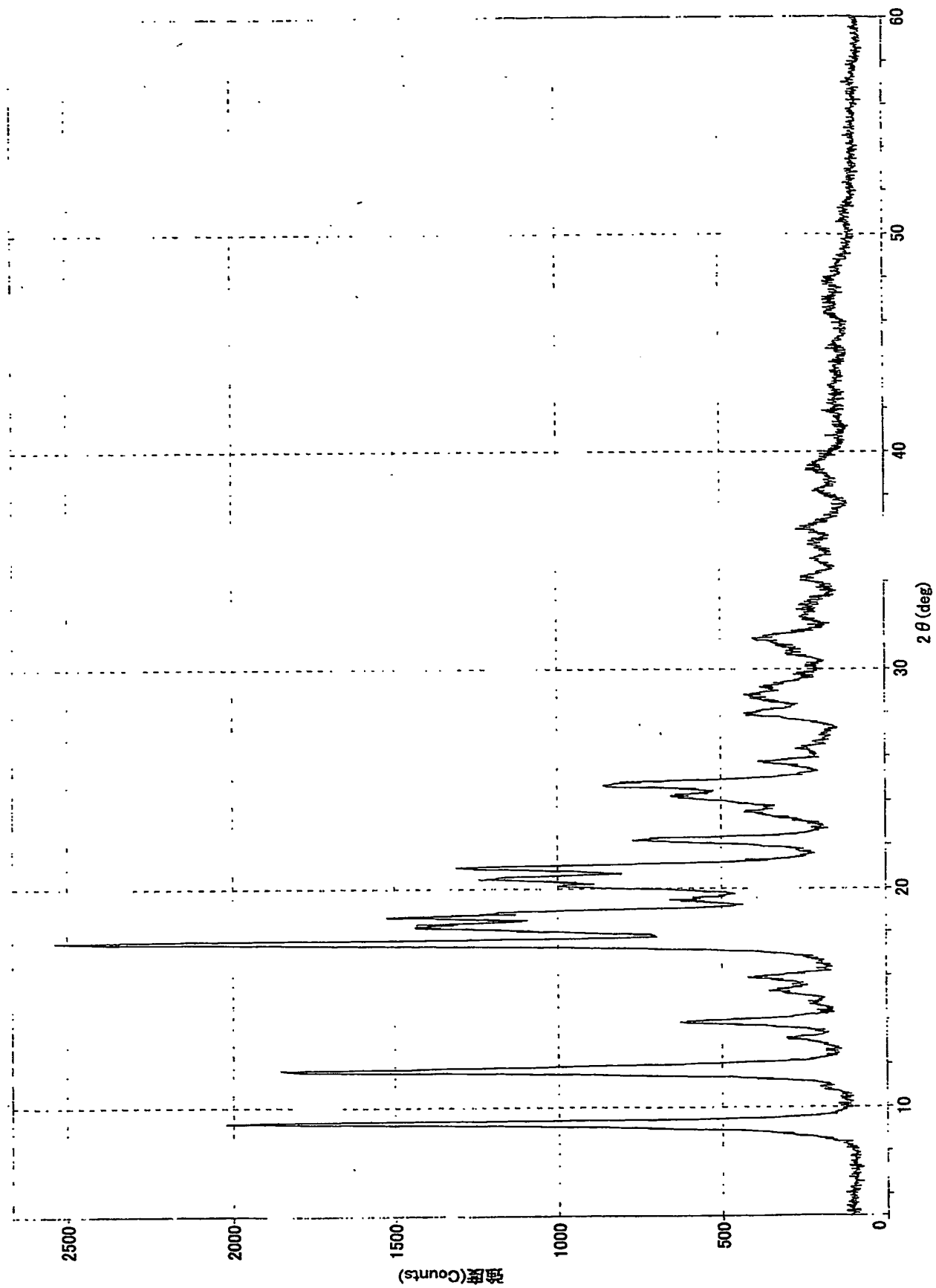
【図 2】 図 2 は、実施例 8 で得られる結晶の X 線粉末回折パターンである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】 本発明は、 2α -メチル- 2β -[(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]ペナム-3 α -カルボン酸 1, 1-ジオキシドベンズヒドリルエステル (TAZB) を製造するための新規 TMPB-アセトン結晶を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明は、(A) TMPBを含む有機溶媒溶液を濃縮する工程、(B) 得られる濃縮物をアセトンに溶解する工程及び (C) 得られるアセトン溶液から TMPB-アセトン結晶を晶析させる工程を備える TMPB-アセトン結晶を提供する。TMPB-アセトン結晶に酸化剤を作用させることにより、TAZBが製造される。

【選択図】 なし

特願 2003-352723

出願人履歴情報

識別番号 [302060306]

1. 変更年月日 2002年10月15日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号
氏名 大塚化学株式会社

特願 2 0 0 3 - 3 5 2 7 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 0 7 8 2 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7

氏 名

大鵬薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.